

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

(11) N° de publication :

2 296 420

(A n'utiliser que pour les  
commandes de reproduction).

A1

## DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

(21)

N° 75 00034

(54) Nouveaux dérivés de morphine doués de propriétés antitussives et analgésiques.

(51) Classification internationale (Int. Cl.<sup>2</sup>). A 61 K 31/485; C 07 D 489/04.

(22) Date de dépôt ..... 2 janvier 1975, à 15 h 27 mn.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée :

(41) Date de la mise à la disposition du public de la demande ..... B.O.P.I. — «Listes» n. 31 du 30-7-1976.

(71) Déposant : LABORATORIOS DEL DR. ESTEVE S.A., résidant en Espagne.

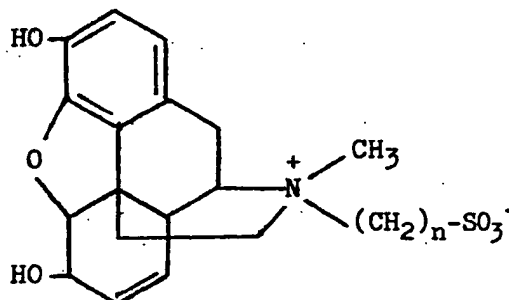
(72) Invention de : Antonio Esteve.

(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire : Cabinet Regimbeau, Corre, Paillet, Martin et Schrimpf.

La présente invention concerne des composés chimiques nouveaux utiles comme médicaments et un procédé pour leur préparation.

Les composés faisant l'objet de l'invention correspondent à la formule générale suivante :



dans laquelle n peut prendre les valeurs 3 et 4.

Les composés de l'invention présentent des propriétés pharmacologiques intéressantes et notamment des propriétés antitussives et analgésiques.

Le procédé de préparation se caractérise en ce que l'on fait réagir la morphine base avec un équivalent d'hydroxyde de sodium pour obtenir le dérivé correspondant, soluble dans l'eau. Le procédé de quaternisation proprement dit se réalise en milieu aqueux en faisant réagir le produit obtenu antérieurement avec la 1,3-propanesultone ou la 1,4-butanesultone, pour obtenir le sel d'ammonium quaternaire de la morphine correspondant. Un des avantages du procédé de préparation décrit est qu'il s'effectue en milieu aqueux et à température ambiante.

La préparation de quelques uns des composés préférés de la présente invention sera décrite dans les exemples suivants, étant bien entendu que ces exemples sont purement illustratifs et non limitatifs de l'invention.

#### Exemple 1

##### Sel interne de l'hydroxyde de N-(3-sulfopropyl)-morphinium

On dissout 10 g de chlorhydrate de morphine dans 90 ml d'eau distillée et on alcalinise la solution avec 10 ml d'hydroxyde d'ammonium concentré pour précipiter la morphine base. On filtre, on lave à l'eau et on laisse à l'étuve à 60°C.

On obtient 7,75 g de morphine base. On suspend 7,75 g de morphine base (27,16 mMoles) dans 50 ml d'eau et on ajoute 27,1 ml de NaOH 1 N pour dissoudre totalement. On agite pendant une heure et ensuite on ajoute 3,31 g (27,16 mMoles) de 1,3-propanesultone. On laisse en agitation pendant une nuit à la température ambiante et ensuite pendant 6 heures à l'étuve à 60°C. On laisse refroidir et on ajoute 13 ml de HCl 2 N ; il se forme un précipité que l'on lave avec de l'eau distillée. On recristallise le solide obtenu dans l'eau et on obtient 7,5 g d'aiguilles blanches du sel interne de l'hydroxyde de N-(3-sulfopropyl)-morphinium, point de fusion 253-261°C (avec décomposition). Le spectre infrarouge enregistré en pastille de KBr, donne des maximums aux fréquences suivantes ; 3580, 2940, 1635, 1500, 1470, 1450, 1435, 1270, 1230, 1180, 1025, 965, 940, 800, et 785  $\text{cm}^{-1}$ .

15 Exemple 2

Sel interne de l'hydroxyde de N-(4-sulfobutyl)-morphinium

On dissout 10 g de chlorhydrate de morphine dans 90 ml d'eau distillée et on alcalinise la solution avec 10 ml d'hydroxyde d'ammonium concentré pour précipiter la morphine base. On filtre, on lave à l'eau et on laisse à l'étuve à 60°C. On obtient 7,75 g de morphine base. On suspend 7,75 g de morphine (27,16 mMoles) dans 50 ml d'eau et on ajoute 27,1 ml de NaOH 1 N pour dissoudre totalement. On agite pendant une heure et ensuite on ajoute 3,69 g (27,16 mMoles) de 1,4-butanesultone. On laisse en agitation pendant la nuit à la température ambiante et ensuite pendant 6 heures à l'étuve à 60°C. On laisse refroidir et on ajoute 13 ml de HCl 2 N ; il se forme un précipité que l'on lave avec de l'eau distillée. On recristallise le solide obtenu dans l'eau et on obtient 5,4 g d'aiguilles blanches du sel interne de l'hydroxyde de N-(4-sulfobutyl)-morphinium, point de fusion 231-240°C (avec décomposition). Le spectre infrarouge enregistré en pastille de KBr donne des maximums aux fréquences suivantes : 3580, 2940, 1660, 1640, 1500, 1450, 1270, 1225, 1200, 1180, 1025, 965, 940, 800 et 785  $\text{cm}^{-1}$ .

35 Toxicité aiguë

La  $\text{DL}_{50}$  par voie intrapéritonéale est de 2.150 mg/kg (la  $\text{DL}_{50}$  par voie i.p. est de 370 mg/kg pour le chlorhydrate de morphine et de 153 mg/kg pour le phosphate de codéine). Le

produit est donc peu toxique. Le phénomène de Straub s'observe à la dose de 250 mg/kg i.p. mais non pas à la dose de 125 mg/kg. Il y a excitation à 500 mg/kg mais à 125 mg/kg les souris sont complètement normales.

5 Activité antitussive

On administre le produit aux doses de 10, 20, 40 et 60 micromoles/kg par voie sous-cutanée chez le cobaye et on détermine l'activité antitussive au bout d'une heure. On provoque la toux chez les cobayes au moyen d'un aérosol d'ammoniac.

- 10 Conjointement au produit à essayer, on utilise la codéine comme produit témoin. Les résultats de l'expérience sont les mêmes pour les deux produits lorsqu'on utilise des doses équimolaires.

Activité analgésique

- 15 On effectue l'essai chez la souris à laquelle on produit la douleur par injection i.p. d'acide acétique. On emploie la codéine comme produit témoin. L'activité analgésique est la même pour les deux produits par voie orale et à des doses équimolaires.

Accoutumance chez la souris

- 20 L'essai d'accoutumance chez la souris s'effectue en injectant par voie intrapéritonéale le produit à essayer et les produits témoins. Postérieurement, on leur injecte de la nalorphine et on observe s'il y a accoutumance ou non. On a observé que l'on obtient une réaction positive avec la morphine à 25 100 mg/kg, la métadone à 44 mg/kg et la codéine à 350 mg/kg, alors qu'avec le produit de la présente invention on obtient une réaction négative à 1000 mg/kg.

La dose humaine proposée est de 10 à 30 mg par jour.

Les formules pharmaceutiques proposées sont les

- 30 suivantes :

Exemple de formule par gouttes

- |  |          |
|--|----------|
| Sel interne de l'hydroxyde de N-(3-sulfopropyl)-morphinium | 0,2 g    |
| p-oxybenzoate de méthyle.....                              | 0,18g    |
| Sorbitol.....  | 35,0 g   |
| 35 Essence Tutti-Frutti.....                               | 0,5 g    |
| Eau distillée, q.s.p.....                                  | 100,0 ml |

Exemple de formule par suppositoire

Sel interne de l'hydroxyde de N-(3-sulfopropyl)-morphinium	0,020 g
Aérosil-200.....	0,02 g
Monolène, q.s.p.....	2,0 g

5 Exemple de formule par comprimé

Sel interne de l'hydroxyde de N-(3-sulfopropyl)-morphinium	0,010 g
Phosphate de calcium dibasique.....	0,087 g
Amidon de riz.....	0,027 g
Avicel-pH (Cellulose microcristalline).....	0,010 g
10 Plasdone (Polyvinylpyrrolidone).....	0,003 g
Jaune A-2 (Tartrazine).....	0,0001g
Talc.....	0,14 g

Exemple de formule par sirop

Sel interne de l'hydroxyde de N-(3-sulfopropyl)-morphinium	0,20 g
15 Twen-20.....	0,50 g
Glycérine.....	12,60 g
Sorbitol.....	7,50 g
Saccharine sodique.....	0,125 g
p-oxybenzoate de méthyle.....	0,120 g
20 p-oxybenzoate de propyle.....	0,020 g
Carbopol-934.....	0,36 g
Hydroxyde sodique.....	0,12 g
Essence Tutti-Frutti.....	0,50 g
Eau distillée, q.s.p.....	100,0 ml

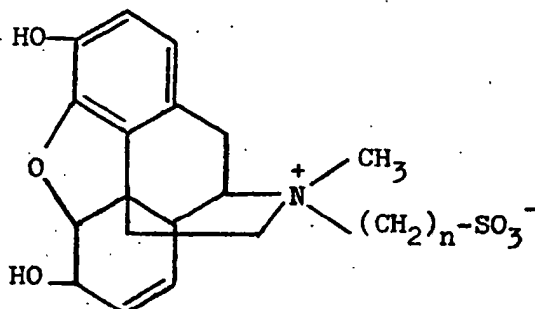
25 Exemple de formule injectable

Sel interne de l'hydroxyde de N-(3-sulfopropyl)-morphinium	0,010 g
Chlorure de sodium.....	0,018 g
Eau distillée apyrogène, q.s.p.....	3 ml

- En raison de leurs propriétés pharmacologiques, les
- 30 composés de l'invention sont utiles au traitement des affections des voies respiratoires, notamment des rhino-pharyngites, des laryngites, des trachéites et trachéo-bronchites, des broncho-pneumopathies aiguës, des irritations des muqueuses respiratoires ainsi qu'au traitement des douleurs, notamment des douleurs
- 35 dentaires, articulaires et musculaires.

REVENDEICATIONS

1 - Les composés de formule générale



dans laquelle n peut prendre les valeurs 3 et 4.

2 - Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il est le sel interne de l'hydroxyde de N-(3-sulfopropyl)-morphinium.

3 - Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il est le sel interne de l'hydroxyde de N-(4-sulfobutyl)-morphinium.

4 - Procédé de préparation d'un composé selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisé en ce qu'on fait réagir la morphine base avec la 1,3-propanesultone ou la 1,4-butanesultone en milieu aqueux.

5 - A titre de médicament nouveau, utile notamment comme agent antitussif et analgésique, un composé selon l'une des revendications 1 à 3.

6 - Les compositions pharmaceutiques destinées à l'administration par voie orale/ou <sup>rectale</sup> parentérale, caractérisées en ce qu'elles contiennent comme principe actif un composé selon l'une des revendications 1 à 3.